

## Комп'ютерне моделювання хіміко-технологічних та біохімічних процесів і систем

- формального выбора минимально необходимого и достаточного перечня входных параметров;
- корректной формализованной свёртки множества выходных показателей в обобщённый критерий оценки качества функционирования изучаемого технологического процесса;
- построения математической модели на основании информации, фиксируемой в режиме нормальной эксплуатации изучаемого технологического процесса;
- субоптимизации технологического режима - определения условий проведения процесса, которые могут быть реализованы на существующем оборудовании, с помощью существующих систем информационного обеспечения и управления (т.е. без дополнительных капитальных затрат);
- оценка резервов производства, которые могут быть реализованы за счёт оптимизации технологического режима;

4. Практическое использование метода восстановления одномерных зависимостей для изучения и совершенствования действующих технологических процессов в химии, металлургии, нефтепереработке, биотехнологии и других отраслях промышленности позволит повысить качество продуктов, сократить расходные нормы по сырьевым и энергетическим ресурсам, сократить количество отходов производства, увеличить выход продукта и снизить его себестоимость.

- 1) П. Эйхофф. Оценка параметров и структурная идентификация. (Обзор). //Автоматика. –1987. - №6. С. 21-38.
- 2) Давиденко А.М., Кац М.Д. Новые методы изучения и совершенствования действующих производств и их возможности. //Восточно-Европейский журнал передовых технологий. - 2004. - №6. - С.189-193.
- 3) Кац М.Д., Давиденко А.М. Математическое моделирование и оптимизация технологического режима доменной плавки по информации, фиксируемой в режиме нормальной эксплуатации. // Металлургическая и горнорудная промышленность. - 2007. №3. – С. 15-20.

## МОДИФИЦИРОВАННАЯ ПРОЦЕДУРА УСТАНОВЛЕНИЯ КОРРЕЛЯЦИИ IN VITRO – IN VIVO ДЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Кондратов С.А., Потапенко Э.В., Савяк Р.П., \*Тимко В.Г.

Институт химических технологий ВНУ им. В.Даля, kondratov@rune.lg.ua

\*Научно-производственная фирма «Микрохим»

В современной фармакологии при установлении биоэквивалентности референтных и генерических препаратов все большее значение приобретают методы математического моделирования, основанные на установлении корреляции между профилями растворения препаратов *in vitro* и его абсорбцией *in vivo* (IVIVC). Один из наиболее популярных методов для установления такой корреляции является метод свертки (конволюции), основанный на представлении изменения концентрации препарата в плазме крови  $C(t)$ ,  $нг \cdot мл^{-1}$ , в виде интеграла свертки [1]:

$$C(t) = \int_0^t C_{\delta}(t - \tau) \cdot F(\tau) d\tau, \quad (1)$$

где  $C_{\delta}$  - импульсная функция отклика на введение препарата,  $F$  – скорость абсорбции препарата организмом,  $нг \cdot мл^{-1} \cdot час^{-1}$ .

Значения функции  $F$  находят численным решением интегрального уравнения (1) при заданных значениях  $C(t)$  и  $C_{\delta}$  в одних и тех же временных точках, после чего устанавливают

по этим точкам наличие линейной корреляции между  $F$  и скоростью растворения препарата, найденной по результатам опытов *in vitro* [1]. Недостаток: задача деконволюции численно неустойчива, и это не позволяет получать надежных результатов по наличию корреляции между  $F$  и скоростью растворения  $W_s$

Расчеты IVIVC по уравнению (1) можно существенно упростить и сделать более устойчивыми, если использовать следующий подход. А priori допускаем наличие линейной корреляции между скоростью абсорбции  $F$  и скоростью растворения  $W_s$ :

$$F = a_0 + a_1 \cdot W_s, \quad (2)$$

Подставим уравнение (2) в (1):

$$\begin{aligned} C(t) = \int_0^t C_\delta(t-\tau) \cdot [a_0 + a_1 \cdot W_s(\tau)] d\tau &= a_0 \cdot \int_0^t C_\delta(t-\tau) d\tau + \\ &+ a_1 \cdot \int_0^t C_\delta(\tau) \cdot W_s(\tau) d\tau = a_0 \cdot X_0(t) + a_1 \cdot X_1(t) \end{aligned} \quad (3)$$

В (3) в состав интегралов  $X_1(t)$  и  $X_2(t)$  входят только функции, которые известны из эксперимента. Поэтому задача нахождения неизвестных коэффициентов  $a_0$  и  $a_1$  – это задача нахождения коэффициентов линейной регрессии, которая легко выполняется методом наименьших квадратов. Определив эти коэффициенты и подставив их в уравнение (3), можно сопоставить между собой расчетные и экспериментальные значения концентрации в плазме крови  $C(t)$ , например, с помощью коэффициента детерминации  $R^2$ , который указывает на долю отклонений от среднего, которая определяется наличием линейной связи по уравнению (3). Достоинством рассмотренного подхода является численная устойчивость вычислительных процедур и простота их компьютерной реализации. Подход проиллюстрирован на примере установления корреляции между  $F$  и  $W_s$  для метопролола по данным [2].

- 1) *Pithavala Y.K., Soria I., Zimmerman C.L.* Use of the Deconvolution Principle in the Estimation of Absorption and Pre-systemic Intestinal Elimination of Drugs // *Drug metabolism and disposition*, 1997 – V.25, № 11. - P. 1260-1265.
- 2) *Levitt D.G.* The use of a physiologically based pharmacokinetic model to evaluate deconvolution measurements of systemic absorption // *BMC Clin Pharm.*, 2003. - № 3. – P. 1-15.

## КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЗАМКНУТОЙ ХИМИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧИ ДИСКРЕТНО НЕПРЕРЫВНОЙ ОПТИМИЗАЦИИ

Рыжов Д.А., Зиятдинов Н.Н., Лаптева Т.В., Островский Г.М.

Казанский государственный технологический университет, nnziat@yandex.ru

В докладе дается описание модифицированного метода ветвей и границ для решения задачи дискретно-непрерывной оптимизации замкнутой химико-технологической системы, включающей колонны ректификации. В задаче наряду с непрерывными режимными поисковыми переменными используются дискретные переменные – номера тарелок ввода питания в колонны. Причем, по условиям задачи, из всего множества возможных тарелок ввода питания для каждой колонны может быть выбрана только одна. Задача относится к классу задач смешанного дискретно-непрерывного программирования.